基于FLUKA的医用放射性同位素^{64}Cu产额研究

郑燕[1,2]，张雅玲[2]，李晨[3],张延师[2]，万江锋[1*]

（1.东华理工大学，南昌，330000；

2.中国科学院近代物理研究所，兰州，730000；

3.先进能源科学与技术广东省实验室，惠州，516000）

摘要:^{64}Cu 是一种重要的可实现诊疗一体化的医用同位素，国家八部委联合发布的《医用同位素中长期发展规划(2021-2035年)》明确指出其应用前景广阔。目前我国^{64}Cu制备及生产水平与国际尚存在较大差距。为优化^{64}Cu生产用同位素靶的设计，本文利用FLUKA程序，通过控制变量法，从辐照能量(5-70MeV)、辐照时间(4-72h)、冷却时间(0-390h)以及制备过程中部分相关杂质核素等方面，对使用质子束流轰击^{68}Zn及^{64}Ni靶制备^{64}Cu进行了研究。结果表明，^{68}Zn和^{64}Ni靶较优辐照能量分别为35和15MeV；较优辐照时间均为36h；^{68}Zn靶较优冷却时间为4h，而^{64}Ni靶辐照后需尽快分离纯化；^{68}Zn靶辐照过程中会产生^{67}Cu，与^{64}Cu可形成核素对,而^{64}Ni靶不会；两种靶材辐照后都会产生^{65}Ni、^{3}H及^{56}Mn等杂质核素；综合考虑加速器性能要求、^{64}Cu产额以及放射性原子核纯度等因素，在制备^{64}Cu时^{64}Ni靶优于^{68}Zn靶。相关研究结果为使用质子加速器制备^{64}Cu的同位素靶设计提供了参考。

关键词：FLUKA；放射性医用同位素；^{64}Cu；产额

中国图书分类号：0571.32　　　　**文献标志码：**A　　　　doi：

1　引言

^{64}Cu($T_{1/2}$=12.7h)既可发射β^+粒子(17.5%)用于PET显像诊断，也可发射β^-粒子(38.5%)和俄歇电子(44%)用于核素靶向治疗，是一种可实现诊疗一体化的理想核素[1]。

目前，^{64}Cu放射性药物主要分为基于肽、抗体和纳米颗粒三类，部分药物详见附表1[2]。我国当前能够生产^{64}Cu的单位有北京大学肿瘤医院核医学科、复旦大学附属中山医院核医学科、上海交通大学医学院附属仁济医院、天津恒瑞医药有限公司、中国同辐股份有限公司与原子高科股份有限公司等。

^{64}Cu 的制备方法分为基于加速器生产（器产）或反应堆生产（堆产）两类。制备方式及相应的优缺点详见表 1，加速器制备因其高比活度、可加速的粒子种类多、能量范围广和平均束流强度高等优势，为^{64}Cu在医疗与科研等领域的应用奠定了基础。

表 1 ^{64}Cu 的不同制备方式及各优缺点

序号	制备方式	靶材	反应式	优缺点
1	堆产	^{63}Cu	^{63}Cu(n, γ)^{64}Cu	比活度低[3-5]
2		^{64}Zn	^{64}Zn(n, p)^{64}Cu	
3	发生器	^{65}Cu	^{65}Cu(n, 2n)^{64}Cu	难以量产[6-9]

收稿日期： yyyy-mm-dd；**修改日期：**yyyy-mm-dd

基金项目： 靶站物理学数值模拟与靶体设计(HJSJYB2021-1)；ADS 颗粒靶中束流管道下方类湍流区域的形成机制及优化研究（12205043)；大功率电子加速器白光中子源靶站系统关键技术研究（20223BBH80005）

作者简介： 郑燕(2000—)，女(汉族)，浙江嘉兴，硕士，能源与动力； E-mail: zhengyan0217@163.com

通信作者： 万江锋， E-mail:201960357@ecut.edu.cn

4		^{64}Zn	$^{64}Zn(n, p)^{64}Cu$	
5		^{64}Ni	$^{64}Ni(d, 2n)^{64}Cu$	氘束能量与强度受限、成本高且维护难[10-17]
6		^{nat}Zn	$^{nat}Zn(d, x)^{64}Cu$	
7		^{66}Zn	$^{66}Zn(d, \alpha)^{64}Cu$	
8			$^{66}Zn(d, 2pn)^{64}Cu$	
9		^{64}Zn	$^{64}Zn(d, 2p)^{64}Cu$	
10		^{65}Cu	$^{65}Cu(d, p2n)^{64}Cu$	
11		^{63}Cu	$^{63}Cu(d, p)^{64}Cu$	
12	器产	^{63}Cu	$^{63}Cu(^{3}He, 2p)^{64}Cu$	产量较低、靶材或束流难获取[1, 18]
13		^{65}Cu	$^{65}Cu(p, pn)^{64}Cu$	
14		^{67}Zn	$^{67}Zn(p, \alpha)^{64}Cu$	反应截面小[19]
15		^{64}Ni	$^{64}Ni(p, n)^{64}Cu$	易以低能质子获得无载流子添加高产率^{64}Cu[20, 21]
16		^{68}Zn	$^{68}Zn(p, x)^{64}Cu$	成本较低、产额足够应用[12, 14]
17			$^{68}Zn(p, 2n)^{67}Ga$	
18		^{nat}Ni	$^{nat}Ni(p, x)^{55}Co$	产量低[22, 23]

Nelson[24]与 Hermanne[10]研究团队通过实验初步证实 ^{68}Zn 与 ^{64}Ni 作为靶材制备 ^{64}Cu 具有较强可行性，也是目前认为制备 ^{64}Cu 的主流方式。本文聚焦于 $^{68}Zn(p, x)^{64}Cu$ 和 $^{64}Ni(p, n)^{64}Cu$ 两种制备途径，利用 FLUKA-4.4.0 程序、JEFF-3.3 中子数据库，探究质子能量、辐照时间和冷却时间等对 ^{64}Cu 产额的影响，系统分析不同靶材辐照产生的杂质核素种类及其产额、^{67}Cu 与 ^{64}Cu 的关系等；通过对比两条制备途径，本文确定了更适宜的靶材，为加速器制备 ^{64}Cu 的同位素靶设计提供了一定参考。

2 研究方法

本文首先利用 SRIM 程序计算不同能量质子束流在 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中的射程。基于 $^{68}Zn(p, x)^{64}Cu$ 反应截面，当质子束流能量低于 10MeV 时 ^{64}Cu 产量极少[22]，故质子束流能量超过 10MeV 时，^{68}Zn 靶厚可优化设定为该能量下质子束流射程减去 10MeV 质子束流的射程(0.0318cm)；同理，基于 $^{64}Ni(p, n)^{64}Cu$ 反应截面[25]，^{64}Ni 靶厚可优化设定为该能量下质子束流射程减去 5MeV 质子束流的射程(0.0080cm)。不同能量质子束流在 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 中射程及靶厚详见表 2。

表 2 不同能量质子束流在 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 中射程及其靶厚

能量 (MeV)	质子在 ^{68}Zn 中射程(cm)	^{68}Zn 靶厚（cm）	质子在 ^{64}Ni 中射程(cm)	^{64}Ni 靶厚（cm）
5			0.0080	0.0080
10	0.0318	0.0318	0.0252	0.0172
12	0.0433	0.0115	0.0343	0.0263
15	0.0633	0.0315	0.0502	0.0422
20	0.104	0.0722	0.0824	0.0745
25	0.153	0.1212	0.121	0.113
35	0.274	0.2422	0.218	0.210
50	0.512	0.4802	0.408	0.400
70	0.922	0.8902	0.737	0.729

本文计算中涉及的其他参数详见表3。

表 3 FLUKA 模拟计算参数表

名称	参数
束流	1mA 质子束流，高斯分布，FWHM 为 1cm
靶材	^{68}Zn，^{64}Ni
辐照能量（MeV）	5，10，12，15，20，25，35，50，70
辐照时间（h）	4，12，24，36，48，72
冷却时间（h）	0，4，8，13，26，52，130，390

3 研究结果

3.1 质子束流能量及辐照时间对 ^{64}Cu 产额的影响

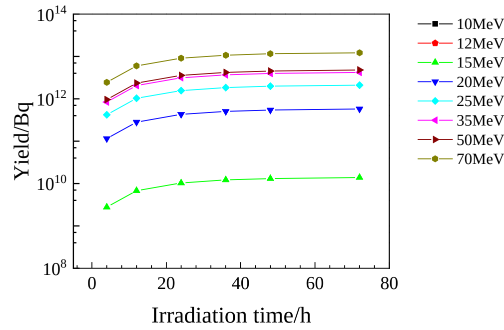


图 1 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶产生的 ^{64}Cu 产额与束流能量和辐照时间的关系（在线彩图）

图 1 给出了不同能量质子束流辐照 ^{68}Zn 靶的 ^{64}Cu 产额随辐照时间的变化。Nelson[24]研究团队在 TR-24 回旋加速器上以 23.5MeV@70μA 质子束流辐照 8.2h 的 ^{68}Zn（铝-铟-石墨封装），^{64}Cu 最大 EOB 产额为 9.6GBq，与图 1 模拟结果具有良好一致性。本研究结果表明，在一定范围内(15-35MeV)，^{64}Cu 产额随辐照能量的增加而增加，大于 35MeV 后 ^{64}Cu 产额增速显著减缓；70MeV 时 ^{64}Cu 产额相较于 50MeV 时增幅较大（辐照时间 4h 时，^{64}Cu 产额增长 55%）。综合考虑 ^{68}Zn(p, x)^{64}Cu 反应截面及加速器建造成本，可认为辐照 ^{68}Zn 靶制备 ^{64}Cu 的较优能量为 35MeV。

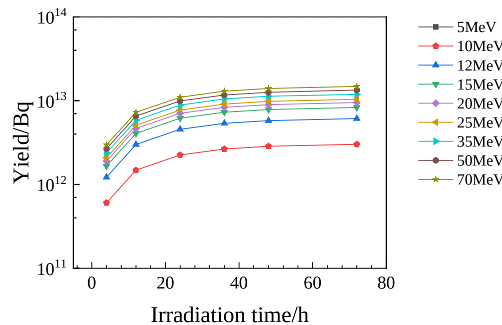


图 2 质子束流辐照 ^{64}Ni 靶产生的 ^{64}Cu 产额与束流能量和 辐照时间的关系（在线彩图）

图 2 给出了不同能量质子束流辐照 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 产额随辐照时间的变化。Obata[26]研究团队在福井医科大学的回旋加速器上以 12MeV@50±3μA 质子束流辐照 ^{64}Ni(电镀于 50~>100μm 金片)，^{64}Cu 产率为 0.6~>3.0mCi/μA*h，平均 1.983mCi/μA*h，与图 2 模拟结果相符。本研究结果表明，^{64}Cu 产额随辐照能量的增加而增加，大于 15MeV 后 ^{64}Cu 产额增

速明显下降，增至 70MeV 亦无显著提升。综合考虑 $^{64}Ni(p, n)^{64}Cu$ 反应截面及加速器建造成本，可认为辐照 ^{64}Ni 靶制备 ^{64}Cu 的较优能量为 15MeV。

对比图 1 与图 2 可知，^{64}Cu 产额在 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中变化趋势相同：辐照时间小于 36h，^{64}Cu 产额随辐照时间的增加而快速上升；大于 36h 后，^{64}Cu 产额增长缓慢并趋近饱和。可认为质子束流辐照 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶制备 ^{64}Cu 的较优辐照时间为 36h。

3.2 质子束流能量及辐照时间对杂质核素产额的影响

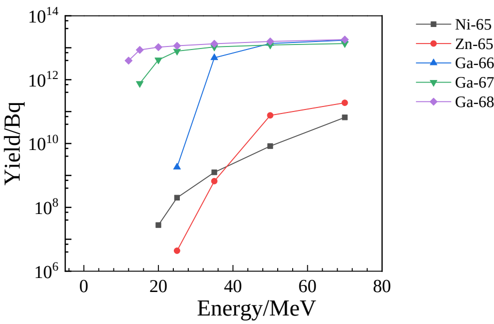


图 3 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶产生的杂质核素产额与质子束流能量的关系（在线彩图）

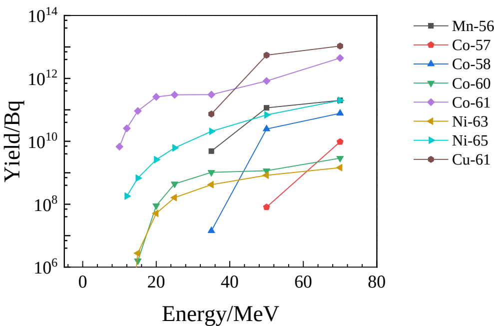


图 4 质子束流辐照 ^{64}Ni 靶产生的杂质核素产额与质子束流能量的关系（在线彩图）

图 3 与图 4 分别给出了不同能量质子束流辐照 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶时，杂质核素产额随辐照能量的变化。随辐照能量的增加，^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中杂质核素种类和产额均随之增加。可知，较高能量质子束流制备 ^{64}Cu 时会增加辐照靶中目标同位素的分离纯化难度。

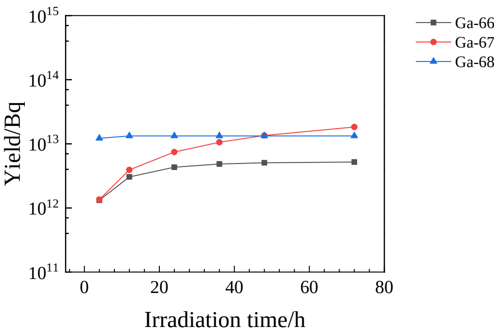


图 5 35MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶产生的杂质核素产额与辐照时间的关系（在线彩图）

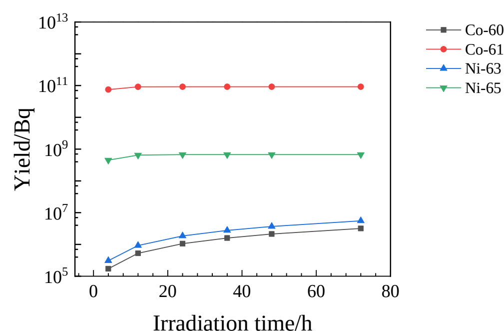


图 6 15MeV 质子束流辐照 ^{64}Ni 靶产生的杂质核素产额与辐照时间的关系（在线彩图）

图 5 与图 6 分别给出了质子束流辐照 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶时，杂质核素产额随辐照时间的变化。随着辐照时间的增加，^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中杂质核素产额随之增加。特别地，辐照 36h 后，^{68}Zn 靶的 ^{64}Cu 产额趋于饱和，但 ^{67}Ga($T_{1/2}$=3.2617d)产额持续上升至 230h 后才趋于饱和。这表明长时间辐照会增加杂质核素产额，增加 ^{64}Cu 分离纯化难度。

综合杂质核素种类和产额，可认为 ^{68}Zn 靶的较优辐照能量为 35MeV，^{64}Ni 靶为 15MeV，较优辐照时间均为 36h，这与前述研究得到的结论较为一致。

3.3 靶冷却时间对 ^{64}Cu 产额的影响

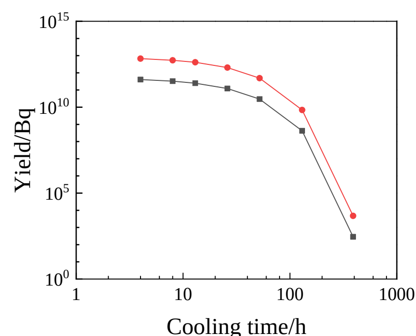


图 7 20MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶和 ^{64}Ni 靶产生的 ^{64}Cu 活度与冷却时间的关系（在线彩图）

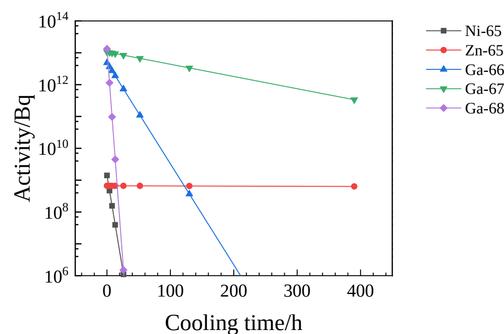


图 8 20MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶产生的杂质核素活度与冷却时间的关系（在线彩图）

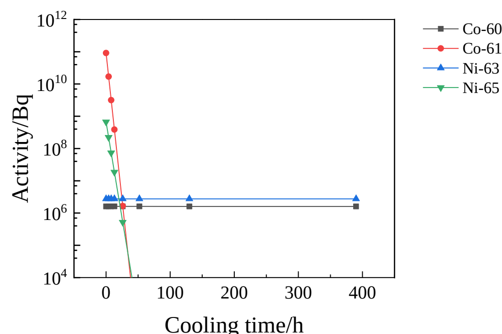


图 9 20MeV 质子束流辐照 ^{64}Ni 靶产生的杂质核素活度与冷却时间的关系（在线彩图）

图 7 给出了质子束流辐照 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 活度随冷却时间的变化。在 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中，^{64}Cu 活度随冷却时间的增加而快速减少。

图 8 与图 9 分别给出了质子束流 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶产生的部分杂质核素种类及活度随冷却时间的变化。从图中可知，质子束流辐照 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶产生 ^{64}Cu 的同时会产生大量杂质核素，在一定的时间内(0-400h)，长半衰期（大于 10d，如 ^{65}Zn、^{60}Co 和 ^{63}Ni 等）杂质核素活度变化较小，中等半衰期（大于 6h 小于 10d，如 ^{66}Ga、^{66}Ni、^{52}Mn 等）杂质核素活度缓慢下降，短半衰期（小于 6h，如 ^{68}Ga、^{65}Ni、^{66}Cu 等）杂质核素活度迅速降低。

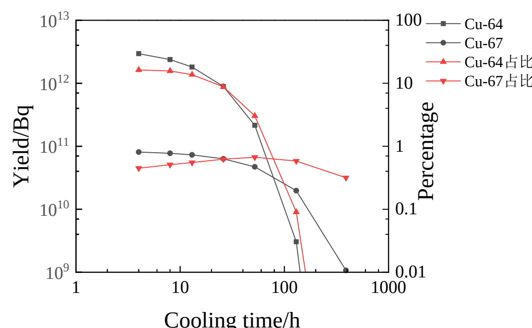


图 10 20MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶产生的 ^{64}Cu 和 ^{67}Cu 活度及其占总活度百分比与冷却时间的关系（在线彩图）

^{67}Cu($T_{1/2}$=61.8h)，既可发射 β^-粒子用于内照射治疗，也可发射 γ 粒子用于单光子发射计算机断层成像(SPECT)。^{64}Cu 和 ^{67}Cu 可形成核素对，作用于一种放射性配体，制成放药，如[$^{64/67}Cu$]Cu(SAR-BBN)，其具有优异的肿瘤摄取和滞留特性，以及显著的抗肿瘤活性[27]。

图 10 给出了质子束流辐照 ^{68}Zn 靶后不同冷却时间下 ^{64}Cu 和 ^{67}Cu 活度及其占同位素靶总活度百分比。随冷却时间的增加，^{64}Cu 活度占总活度比例明显下降；^{67}Cu 则先升后降，变化趋势较平缓。附录表 2 数据显示，^{67}Cu 与 ^{64}Cu 活度比值随冷却时间显著增加，从 0 小时的 2.3%升至 130 小时的 646%。冷却时间为 4h 时，^{64}Cu 与 ^{67}Cu 活度占同位素靶总活度比例较高。可认为 ^{68}Zn 靶较优冷却时间为 4h。

当质子束流辐照 ^{64}Ni 靶时，产生的杂质核素为 ^{60}Co 与 ^{65}Ni 等。^{64}Ni 靶辐照后需尽快分离纯化。

3.4 ^{64}Cu 产额与靶材的关系

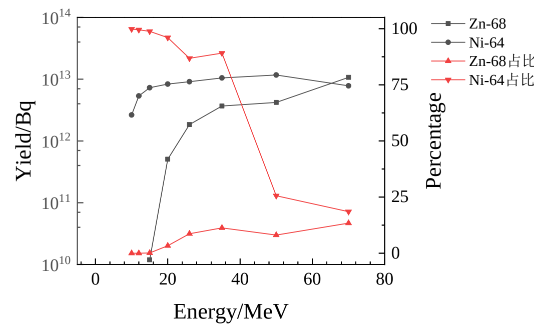


图 11 不同能量质子束流辐照 ^{68}Zn 靶和 ^{64}Ni 靶产生的 ^{64}Cu 产额及其占总产额百分比（在线彩图）

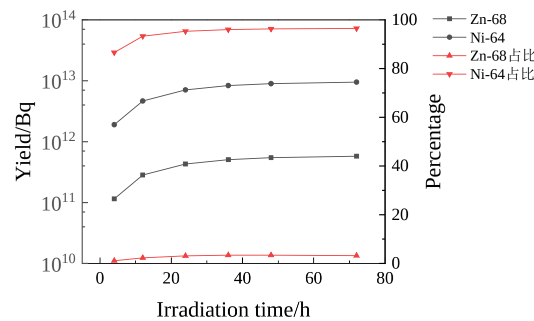


图 12 不同辐照时间下，20MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶和 ^{64}Ni 靶产生的 ^{64}Cu 产额及其占总产额百分比（在线彩图）

图 11 给出了不同辐照能量下 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 产额及其占同位素靶总产额百分比。在一定能量范围内(0-50MeV)，^{68}Zn 靶 ^{64}Cu 产额始终低于 ^{64}Ni 靶。尽管当前 ^{64}Ni(42~44 万元/克)价格远高于 ^{68}Zn（约 2 万元/克），从产额的角度来看，^{64}Ni 靶更合适作为制备 ^{64}Cu 的靶材。尽管一次辐照同位素靶可产生 kGBq 的 ^{64}Cu，靶中 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中原子核利用率远低于 1%，贵重靶材有回收的价值。

图12给出了不同辐照时间下^{68}Zn和^{64}Ni靶的^{64}Cu产额及其占同位素靶总产额百分比。在一定能量范围内(0-35MeV)，质子束流辐照^{64}Ni靶的^{64}Cu产额占总产额百分比超过85%，即便超过35MeV后占比大幅度下降，其占比仍高于^{68}Zn靶。相比之下，在一定能量范围内(0-70MeV)，^{68}Zn靶的^{64}Cu产额占比始终低于15%（见附录表3和4）。中国药典2020版(ChP2020)、《美国药典》第四十二版与《美国国家处方集》第三十七版合刊(USP42-NF37)和欧盟药典第九版(EP9.0)均阐明了正电子类放射性药品规范，中国药典通常要求放射化学纯度和化学纯度大于90%，放射性核纯度应大于98%[28]。从核纯度及放化分离难度的角度考虑，^{64}Ni靶更适合用于制备^{64}Cu。

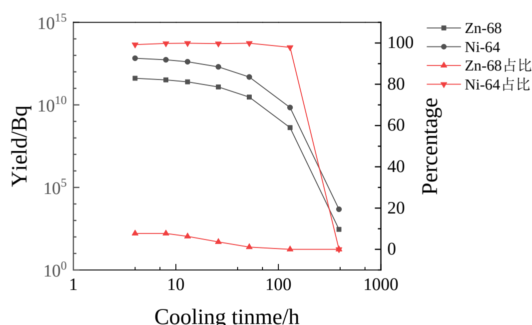


图 13 20MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶和 ^{64}Ni 靶产生的 ^{64}Cu 活度及其占总活度百分比随冷却时间的变化（在线彩图）

图 12 与图 13 给出了不同辐照时间与冷却时间下 ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶中 ^{64}Cu 产额及其占同位素靶总产额百分比。当辐照能量设为 20MeV 时，在一定辐照时间及冷却时间内，^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶 ^{64}Cu 产额变化趋势相同；^{64}Ni 靶 ^{64}Cu 产额皆大于 ^{68}Zn 靶。随着辐照时间的增加，^{64}Ni 靶 ^{64}Cu 产额占比逐渐增加并相对较高；而 ^{68}Zn 靶虽有增加但占比相对较低。随着冷却时间的增加，^{68}Zn 靶 ^{64}Cu 活度占比略有上升后下降，整体偏低；而 ^{64}Ni 靶平稳且整体较高（见附录表 5 和 6）。综合 ^{64}Cu 产额、核纯度及放化分离难度等角度考虑，^{64}Ni 靶为更合适的靶材。

4 研究结论

本文利用 FLUKA 软件研究辐照能量、辐照时间、冷却时间以及靶材对 ^{64}Cu 产额的影响，得出以下结论：

1. 在一定范围内，^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 产额均随辐照能量的增加而增加，增长趋势逐渐减缓，^{68}Zn 靶较优的辐照能量为 35MeV，^{64}Ni 靶为 15MeV。

2. ^{68}Zn 和 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 产额随辐照时间的增加而增加，增速逐渐降低，较优辐照时间均为 36h。

3. 辐照能量和时间的增加均导致杂质核素种类和产额上升，如 ^{56}Mn、^{57}Co 与 ^{58}Co 等；质子束流辐照时间较长会带来杂质核素产额高难以分离的问题。

4. ^{64}Cu 活度随冷却时间的增长而降低，^{68}Zn 靶冷却时间为 4h 时，^{64}Cu 与 ^{67}Cu 活度占同位素靶总活度比例较高，故 ^{68}Zn 靶较优冷却时间为 4h。质子束流辐照 ^{64}Ni 靶后则需尽快分离纯化。

5. 在一定能量范围内，^{64}Ni靶^{64}Cu产额及占总产额比例均明显高于^{68}Zn靶，其饱和能量更小；辐照能量为20MeV时， ^{64}Ni靶的^{64}Cu产额和占比均远超^{68}Zn靶。

当前，15MeV质子加速器技术成熟度高、安全性好，如四川玖谊源粒子科技有限公司

已研发多款低能医用回旋加速器用于医用同位素生产，而30MeV以上质子加速器的成本较高且目前仍在产业化中，故本文认为，70MeV以下质子束流制备^{64}Cu时，^{64}Ni靶优于^{68}Zn靶。本研究为加速器制备^{64}Cu的同位素靶设计提供了参考。

致谢 作者在此特别感谢中国科学院近代物理研究所先进核能中心张雅玲研究员的悉心指导。该工作得到了东华理工大学核技术应用教育部工程研究中心支持的开放基金重点项目“靶站物理学数值模拟与靶体设计”(HJSJYB2021-1)、国家自然科学基金委支持的青年基金项目“ADS颗粒靶中束流管道下方类湍流区域的形成机制及优化研究”(12205043)以及江西省重点研发计划“揭榜挂帅”项目“大功率电子加速器白光中子源靶站系统关键技术研究”(20223BBH80005)等基金的支持。

参考文献：

[1] DELLEPIANE G, CASOLARO P, MATEU I, et al. Alternative routes for ^{64}Cu production using an 18MeV medical cyclotron in view of theranostic applications [J]. Applied Radiation and Isotopes, 2023, 191: 110518. doi: 10.1016/j.apradiso.2022.110518

[2] KRASNOVSKAYA O O, ABRAMCHUCK D, EROFEEV A, et al. Recent Advances in ^{64}Cu/^{67}Cu-Based Radiopharmaceuticals [J]. 2023, 24(11): 9154. doi: 10.3390/ijms24119154

[3]BOKHARI T, MUSHTAQ A, KHAN I. Production of low and high specific activity ^{64}Cu in a reactor [J]. Journal of radioanalytical and nuclear chemistry, 2010, 284(2): 265-71. doi: 10.3390/ijms24119154

[4] CHAKRAVARTY R, SHETTY P, NAIR K V, et al. Reactor produced [^{64}Cu]$CuCl_2$ as a PET radiopharmaceutical for cancer imaging: From radiochemistry laboratory to nuclear medicine clinic [J]. Annals of Nuclear Medicine, 2020, 34: 899-910. doi: 10.1007/s12149-020-01522-2

[5] ZINN K R, CHAUDHURI T R, CHENG T P, et al. Production of no-carrier-added ^{64}Cu from zinc metal irradiated under boron shielding [J]. Cancer, 1994, 73(S3): 774-8. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3+<774::aid-cncr2820731305>3.0.co;2-l

[6] KIN T, NAGAI Y, IWAMOTO N, et al. New production routes for medical isotopes ^{64}Cu and ^{67}Cu using accelerator neutrons [J]. journal of the physical society of japan, 2013, 82(3): 034201. doi: 10.7566/JPSJ.82.034201

[7] KAWABATA M, HASHIMOTO K, SAEKI H, et al. Production and separation of ^{64}Cu and ^{67}Cu using 14MeV neutrons [J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2015, 303: 1205-9. doi: 10.1007/s10967-014-3488-0

[8] CAPOGNI M, CAPONE M, PIETROPAOLO A, et al. ^{64}Cu production by 14MeV neutron beam [J]. Journal of Neutron Research, 2020, 22(2-3): 257-64. doi: 10.3233/JNR-190140

[9] DELLEPIANE G. Activity measurement of a ^{64}Cu sample activated by a 14MeV neutron beam [J]. IL Nuovo Cimento C, 2022, 45. doi: 10.1393/ncc/i2022-22084-9

[10] HERMANNE A, TÁRKÁNYI F, TAKÁCS S, et al. Activation cross sections of the ^{64}Ni(d, 2n) reaction for the production of the medical radionuclide ^{64}Cu [J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2007, 258(2): 308-12. doi: 10.1016/j.nimb.2007.02.071

[11] BONARDI M, GROPPI F, BIRATTARI C, et al. Thin-target excitation functions and optimization of simultaneous production of NCA copper-64 and gallium-66, 67 by deuteron induced nuclear reactions on a natural zinc target [J]. Journal of radioanalytical and nuclear chemistry, 2003, 257(1): 229-41. doi: 10.1023/A:1024703022762

[12] HILGERS K, STOLL T, SKAKUN Y, et al. Cross-section measurements of the nuclear reactions ^{nat}Zn(d, x) ^{64}Cu, ^{66}Zn (d, α) ^{64}Cu and ^{68}Zn(p, αn) ^{64}Cu for production of ^{64}Cu and technical developments for small-scale production of ^{67}Cu via the ^{70}Zn(p, α)^{67}Cu process [J]. Applied Radiation and Isotopes, 2003, 59(5-6): 343-51. doi: 10.1016/s0969-8043(03)00199-4

[13] ABBAS K, KOZEMPEL J, BONARDI M, et al. Cyclotron production of ^{64}Cu by deuteron irradiation of ^{64}Zn [J]. Applied radiation and isotopes, 2006, 64(9): 1001-5. doi: 10.1016/j.apradiso.2005.12.021

[14] SZELECSÉNYI F, STEYN G F, KOVÁCS Z, et al. Investigation of the $^{66}Zn(p, 2pn)^{64}Cu$ and $^{68}Zn(p, x)^{64}Cu$ nuclear processes up to 100 MeV: Production of ^{64}Cu [J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2005, 240(3): 625-37. doi: 10.1016/j.nimb.2005.05.057

[15] KOZEMPEL J, ABBAS K, SIMONELLI F, et al. A novel method for n.c.a. ^{64}Cu production by the $^{64}Zn(d, 2p)^{64}Cu$ reaction and dual ion-exchange column chromatography [J]. 2007, 95(2): 75-80. doi: 10.1524/ract.2007.95.2.75

[16] FULMER C B, WILLIAMS I R. Excitation functions for radioactive nucleides produced by deuteron-induced reactions in copper [J]. Nuclear Physics A, 1970, 155(1): 40-8. doi: 10.1103/PhysRev.179.1104

[17] KIN T, KAWAGOE T, ARAKI S, et al. Production of high-purity medical radio isotope ^{64}Cu with accelerator-based neutrons generat ed with 9 and 12MeV deuterons [J]. Journal of Nuclear Science and Technology, 2017, 54(10): 1123-30. doi: 10.1080/00223131.2017.134 4585

[18] ROWSHANFARZAD P, SABET M, REZA JALILIAN A, et al. An overview of copper radionuclides and production of ^{61}Cu by prot on irradiation of natZn at a medical cyclotron [J]. Applied Radiation and Isotopes, 2006, 64(12): 1563-73. doi: 10.1016/j.apradiso.2005.1 1.012

[19] SZELECSÉNYI F, KOVÁCS Z, NAGATSU K, et al. Excitation function of (p, α) nuclear reaction on enriched ^{67}Zn: possibility of pr oduction of ^{64}Cu at low energy cyclotron [J]. Radiochimica Acta, 2014, 102(6): 465-72. doi: 10.1515/ract-2013-2145

[20] SZELECSÉNYI F, BLESSING G, QAIM S. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on enriched ^{61}Ni and ^{64}Ni: Poss ibility of production of no-carrier-added ^{61}Cu and ^{64}Cu at a small cyclotron [J]. Applied Radiation and Isotopes, 1993, 44(3): 575-80. doi: 10.1016/0969-8043(93)90172-7

[21] MCCARTHY D W, SHEFER R E, KLINKOWSTEIN R E, et al. Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedica l cyclotron [J]. Nuclear medicine and biology, 1997, 24(1): 35-43. doi: 10.1016/s0969-8051(96)00157-6

[22] LITTLE F E, LAGUNAS-SOLAR M C J T I J O A R, ISOTOPES. Cyclotron production of ^{67}Ga. Cross sections and thick-target yiel ds for the $^{67}Zn(p, n)$ and $^{68}Zn(p, 2n)$ reactions [J]. 1983, 34: 631-7. doi: 10.1016/0020-708X(83)90067-4

[23] NELSON B J B, LEIER S, WILSON J, et al. ^{64}Cu production via the $^{68}Zn(p, n\alpha)^{64}Cu$ nuclear reaction: An untapped, cost-effective a nd high energy production route [J]. Nuclear Medicine and Biology, 2024, 128-129: 108875. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2024.108875

[24] HILGERS K, STOLL T, SKAKUN Y, et al. Cross-section measurements of the nuclear reactions $^{nat}Zn(d, x)^{64}Cu$, $^{66}Zn(d, \alpha)^{64}Cu$ and $^{68}Zn(p, \alpha n)^{64}Cu$ for production of ^{64}Cu and technical developments for small-scale production of ^{67}Cu via the $^{70}Zn(p, \alpha)^{67}Cu$ process [J]. 2 003, 59(5-6): 343-51. doi: 10.1016/s0969-8043(03)00199-4

[25] Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters for Medical Applications: ^{64}Cu and ^{124}I [M].2016.

[26] OBATA A, KASAMATSU S, MCCARTHY D W, et al. Production of therapeutic quantities of ^{64}Cu using a 12MeV cyclotron [J]. Nu clear Medicine and Biology, 2003, 30(5): 535-9. doi: 10.1016/S0969-8051(03)00024-6

[27] HUYNH T T, VAN DAM E M, SREEKUMAR S, et al. Copper-67-Labeled Bombesin Peptide for Targeted Radionuclide Therapy of Prostate Cancer [J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15(6). doi: 10.3390/ph15060728

[28] Liu Shenglan, Deng Qimin. Analysis of Quality Standards for Radiopharmaceuticals [J]. Isotopes, 2020, 33(04): 226-33.(in Chinese) (刘胜兰, 邓启民. 放射性药品质量标准浅析 [J] 同位素. 2020, 33(04): 226-33. doi: 10.7538/tws.2019.33.04.0226)

Yield study of medical radioisotope ^{64}Cu based on FLUKA

Zheng Yan[1,2], ZHANG Ya-Ling[2], LI Chen[3], ZHANG Yanshi[2], WAN Jiangfeng[1,*]

(1. East China University of Technology, Nanchang 330000, China;

2. Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

3. Guangdong Provincial Laboratory of Advanced Energy Science and Technology, Huizhou 516000, China)

Abstract: ^{64}Cu is a significant medical isotope capable of achieving integrated diagnosis and therapy. The "Medium and Long-Term Development Plan for Medical Isotopes (2021-2035)" jointly issued by eight government departments explicitly points out that it has broad application prospects. Currently, there exists a considerable gap between the level of ^{64}Cu preparation and production in China and the international standard. To optimize the design of the isotope target for ^{64}Cu production, in this paper, using the FLUKA program and the control variable method, studies on the preparation of ^{64}Cu by bombarding ^{68}Zn and ^{64}Ni targets with proton beams were conducted in terms of irradiation energy (5-70MeV), irradiation time (4-72h), cooling time (0-390h), and some related impurity nuclides during the preparation process. The results indicate that the optimal irradiation energies for ^{68}Zn and ^{64}Ni targets are 35MeV and 15MeV, respectively; the optimal irradiation time is 36h for both; the optimal cooling time for the ^{68}Zn target is 4h, while the ^{64}Ni target requires immediate separation and purification after irradiation; during the irradiation of the ^{68}Zn target, ^{67}Cu is generated, which can form a nuclide pair with ^{64}Cu, but this does not occur for the ^{64}Ni target; after irradiation of both targets, impurity nuclides such as ^{65}Ni, ^{3}H, and ^{56}Mn are produced. Considering factors such as accelerator performance requirements, ^{64}Cu yield, and the purity of radioactive atomic nuclei, the ^{64}Ni target performs better than the ^{68}Zn target in the preparation of ^{64}Cu. The relevant research results provide a reference for the design of isotope targets for the preparation of ^{64}Cu using proton accelerators.

Key words: FLUKA; medical radioisotopes; ^{64}Cu; yield

Received date： yyyy-mm-dd; **Revised date：** yyyy-mm-dd

Foundation item： Numerical simulation and target design of target station physics (HJSJYB2021-1); Study on formation mechanism and optimization of turbulent region under beam pipe in ADS particle target (12205043); Research on Key Technologies of White Light Neutron Source Target Station System of High Power Electron Accelerator (20223BBH80005)

Corresponding author: WAN Jiangfeng, E-mail: 201960357@ecut.edu.cn

附录：

表 1 部分 ^{64}Cu 放射性药物

以肽为基础的铜基放射性药物	以抗体为基础的铜基放射性药物	纳米颗粒
$[^{64}Cu]$Cu-DOTA-TOC	（放射性标记细胞与抗体的直接结合）	Cu-radiolabeled superparamagnetic iron oxide Nps
$[^{64}Cu]$Cu-DOTA-TATE		
$[^{64}Cu]$Cu-PSMA-ALB-89	$[^{64}Cu]$Cu-NOTA-MX001	$[^{64}Cu]$ CuS Nps
$[^{64}Cu]$Cu-PSMA-ALB-56	$[^{64}Cu]$CuNOTACD4	Melanin Nps
$[^{64}Cu]$Cu-RSP-085	（放射性标记螯合剂与抗体结合的预靶向方法）	Polymeric micellar Nps
$[^{64}Cu]$CuSarbisPSMA		PEG-PPa Nps
$[^{64}Cu]$Cu-NOTA-BnNCS-c(RGDyK)	$[^{64}Cu]$Cu-MeCOSar-Tz	
$[^{64}Cu]$Cu-TE2A-BnNCS-c(RGDyK)	$[^{64}Cu]$Cu-NOTA-PEG3-Fc	
$[^{64}Cu]$Cu-PCB-BnNCS-c(RGDyK)	$[^{64}Cu]$Cu-NOTA-PEG7-Fc	
$[^{64}Cu]$Cu-ECB-BnNCS-c(RGDyK)		

表 2 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶的 ^{64}Cu 产额和 ^{67}Cu 产额随冷却时间的变化

冷却时间（h）	^{64}Cu 产额（Bq）	^{67}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比 (%)	^{67}Cu 占比 (%)	$^{67}Cu/^{64}Cu$
0	3.68E+12	8.45E+10	3.27E+13	11.2	0.258	2.30E-02
4	2.95E+12	8.08E+10	1.81E+12	16.3	0.448	2.74E-02
8	2.38E+12	7.73E+10	1.52E+13	15.7	0.510	3.25E-02
13	1.81E+12	7.30E+10	1.32E+13	13.7	0.552	4.03E-02
26	8.89E+11	6.31E+10	1.01E+13	8.79	0.624	7.10E-02
52	2.15E+11	4.72E+10	7.06E+12	3.04	0.668	2.20E-01
130	3.05E+09	1.97E+10	3.38E+12	9.03E-02	0.583	6.46E+00
390	2.09E+03	1.07E+09	3.37E+11	6.20E-07	0.317	5.12E+05

表 3 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶的 ^{64}Cu 产额和总产额随辐照能量的变化

辐照能量（MeV）	^{64}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比(%)
10	0	5.75E+12	0
12	0	3.95E+12	0
15	1.22E+10	9.31E+12	0.1
20	5.05E+11	1.51E+13	3.3
25	1.84E+12	2.12E+13	8.7
35	3.68E+12	3.27E+13	11.3
50	4.20E+12	5.19E+13	8.1
70	1.07E+13	7.96E+13	13.4

表 4 质子束流辐照 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 产额和总产额随辐照能量的变化

辐照能量（MeV）	^{64}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比(%)
10	2.650E+12	2.656E+12	99.8
12	5.370E+12	5.396E+12	99.5
15	7.280E+12	7.371E+12	98.8
20	8.330E+12	8.673E+12	96.0
25	9.110E+12	1.022E+13	86.8
35	1.050E+13	2.423E+13	89.1
50	1.170E+13	4.572E+13	25.6
70	1.300E+13	7.041E+13	18.5

表 5 20MeV 质子束流辐照 ^{68}Zn 靶的 ^{64}Cu 产额和总产额随辐照和冷却时间的变化

辐照时间 (h)	^{64}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比(%)	冷却时间（h）	^{64}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比(%)
4	1.150E+11	1.017E+13	1.1	0	5.050E+11	1.507E+13	3.4
12	2.820E+11	1.222E+13	2.3	4	4.070E+11	5.300E+12	7.7
24	4.290E+11	1.376E+13	3.1	8	3.270E+11	4.267E+12	7.7
36	5.050E+11	1.507E+13	3.4	13	2.490E+11	3.948E+12	6.3
48	5.440E+11	1.623E+13	3.4	26	1.220E+11	3.416E+12	3.6
72	5.760E+11	1816E+13	3.2	52	2.960E+10	2.645E+12	1.1
				130	4.200E+08	1.311E+12	0.0
				390	2.880E+02	1.311E+11	0.0

表 6 20MeV 质子束流辐照 ^{64}Ni 靶的 ^{64}Cu 产额和总产额随辐照和冷却时间的变化

辐照时间 (h)	^{64}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比(%)	冷却时间（h）	^{64}Cu 产额（Bq）	总产额（Bq）	^{64}Cu 占比(%)
4	1.900E+12	2.195E+12	86.6	0	8.673E+12	8.330E+12	96.1
12	4.660E+12	4.997E+12	93.3	4	6.690E+12	6.743E+12	99.2
24	7.070E+12	7.417E+12	95.3	8	5.380E+12	5.391E+12	99.8
36	8.330E+12	8.673E+12	96.0	13	4.098E+12	4.100E+12	99.9
48	8.980E+12	9.326E+12	96.3	26	2.010E+12	2.015E+12	99.7
72	9.500E+12	9.841E+12	96.5	52	4.870E+11	4.876E+11	99.9
				130	6.900E+09	7.045E+09	97.9
				390	4.750E+03	1.400E+08	0.0